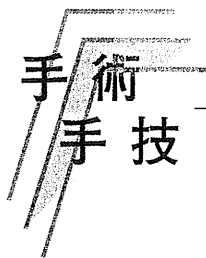


underwent curative surgery for a solitary tumor with lymph node metastases survived for more than 3 years after surgery, whereas no patients with both lymph node metastases and intrahepatic metastases survived for 3 years [21]. Furthermore, our data suggested that the overall survival in patients with lymph node metastasis was still poor, even if extended lymphadenectomy beyond the hepatoduodenal ligament had been performed. The performance of lymph node dissection may have contributed to local regional control in our cohort, because there were seven 4-year survivors with nodal involvement, including two patients with paraaortic lymph node metastasis and another three patients with recurrence-free survival (Table 7).

Our present study appears to demonstrate that nodal involvement was the most significant independent predictor of poor prognosis by multivariate analysis, without reference to either macroscopic tumor type or histological differentiation type. However, this study has several limitations, in that it was conducted in retrospective fashion with multicenter data collection. Therefore, further, prospective, studies, including randomized controlled trials, may be needed to clarify the impact of lymph node dissection, including extended lymphadenectomy, on ICC patients.

References

- Endo I, Gonen M, Yopp AC, Dalal KM, Zhou Q, Klimstra D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg*. 2008;248:84–96.
- Shimada M, Yamashita Y, Aishima S, Shirabe K, Takenaka K, Sugimachi K. Value of lymph node dissection during resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2001;88:1463–6.
- Yamamoto M, Takasaki K, Yoshikawa T. Lymph node metastasis in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29:147–50.
- Guglielmi A, Ruzzenente A, Campagnaro T, Pachera S, Valdegamberi A, Nicoli P, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection. *World J Surg*. 2009;33:1247–54.
- Pulitano C, Parks RW. Liver resection for intrahepatic cholangiocellular carcinoma: when is it worthwhile? *World J Surg*. 2008;32:2681–2.
- Yedibela S, Demir R, Zhang W, Meyer T, Hohenberger W, Schönleben F. Surgical treatment of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: an 11-year Western single-center experience in 107 patients. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:404–12.
- Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology*. 2001;33:1353–7.
- Weber SM, Jarnagin WR, Klimstra D, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH. Intrahepatic cholangiocarcinoma: resectability, recurrence pattern, and outcomes. *J Am Coll Surg*. 2001;193:384–91.
- Morimoto Y, Tanaka Y, Ito T, Nakahara M, Nakaba H, Nishida T, et al. Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2003;10:432–40.
- Morise Z, Sugioka A, Hoshimoto S, Kato T, Tanahashi Y, Ikeda M, et al. Patient with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma with long-term survival successfully treated with a combination of surgery and chemotherapy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15:545–8.
- Tamandl D, Herberger B, Gruenberger B, Puhalla H, Klinger M, Gruenberger T. Influence of hepatic resection margin on recurrence and survival in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2787–94.
- The Japan Liver Cancer Study Group. Classification of primary liver cancer. 1st ed. Tokyo: Kanehara; 1997.
- Coinaud C. Lobes et segments hépatiques [in French]. *Press Med* 1954;62:709–12.
- Shin HR, Lee CU, Park HJ, Seol SY, Chung JM, Choi HC, et al. Hepatitis B and C virus, *Clonorchis sinensis* for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. *Int J Epidemiol*. 1996;25:933–40.
- Kobayashi M, Ikeda K, Saitoh S, Suzuki F, Tsubota A, Suzuki Y, et al. Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Cancer*. 2000;88:2471–7.
- Ohtsuka M, Ito H, Kimura F, Shimizu A, Shimizu H, Togawa A, et al. Results of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma and clinicopathological factors influencing survival. *Br J Surg*. 2002;89:1525–31.
- Puhalla H, Schuell B, Pokorny H, Kornek GV, Scheithauer W, Gruenberger T. Treatment and outcome of intrahepatic cholangiocellular carcinoma. *Am J Surg*. 2005;189:173–7.
- DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007;245:755–62.
- Nakagawa T, Kamiyama T, Kurauchi N, Matsushita M, Nakanishi K, Kamachi H, et al. Number of lymph node metastases is a significant prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2005;29:728–33.
- Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg*. 1996;224:463–73.
- Paik KY, Jung JC, Heo JS, Choi SH, Choi DW, Kim YI. What prognostic factors are important for resected intrahepatic cholangiocarcinoma? *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:766–70.
- Uenishi T, Kubo S, Yamazaki O, Yamada T, Sasaki Y, Nagano H, et al. Indications for surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma with lymph node metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15:417–22.
- Shen WF, Zhong W, Xu F, Kan T, Geng L, Xie F, Sui CJ, Yang JM. Clinicopathological and prognostic analysis of 429 patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2009;15:5976–82.
- Choi SB, Kim KS, Choi JY, Park SW, Choi JS, Lee WJ, et al. The prognosis and survival outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma following surgical resection: association of lymph node metastasis and lymph node dissection with survival. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:3048–56.



血管支配に基づいた系統的切除のための工夫 —術中ナビゲーションの有用性—

Clinical usefulness of intra-operative navigation system during the anatomical hepatectomy

内山 和久

UCHIYAMA Kazuhisa

山上 裕機*

YAMAUE Hiroki

一般的に肝切除術を施行する際には、腫瘍学的にはその確証は得られていないものの、系統的切除が望ましいと考えられる。系統的切除法には、染色マッピング法や肝切離先行法などがあるが、われわれはできる限り、肝門部グリソン処理を先行している。この系統的切除の補助方法として、肝表面の切離境界を ICG と赤外線発光システムで、肝実質の切離境界は超音波造影剤 Sonazoid® を用いた術中ナビゲーションが有用であった。

はじめに

肝切除は肝細胞癌(HCC)治療の最も根治的な手技である。HCCの進展は主に脈管浸潤により、系統的切除は主腫瘍の周囲に拡がる門脈・静脈腫瘍栓を含む腫瘍の領域の完全除去が可能のため、部分切除に比較して好ましい切除法とされてきた。つまり、HCCの系統的切除の理論的長所はより大きな外科的なマージンを通して肝内転移を一掃できることにあり、系統的な切除術の生存率延長の利点を記述している報告もある^{1)~3)}。しかしながらそれを否定する報告⁴⁾もあり、系統的切除と部分切除のRCTがまだ施行されていない現在、HCCのための系統的な切除の効果についてはいまだ結論が出ていない。

I. 系統的手術法について

肝切除後の再発形式は、残肝臓組織中で微小な門脈や肝静脈内の腫瘍栓に起因した再発か、多中

心性発癌によることが多い。系統的切除の利点は部分的に隣接した肝の微小血管内腫瘍栓を一掃できる可能性である。従来から施行される系統的切除法は、門脈と肝動脈を肝門部で分離してから結紮し、虚血境界線に沿って肝実質を切離する。この方法は葉切除またはより拡大肝切除術にのみ適用できる。第2の方法は、腫瘍を栄養する領域のグリソン鞘を結紮するために、肝実質切離を先行させ、グリソン鞘を結紮後、虚血境界線に沿って実質を切離する方法である。第3は最初に超音波ガイド下に、インジゴカルミンなどの染料を注射し、肝表面を染色マッピングする方法で、肝の染色境界から実質を分割し、最終的にその領域の支配グリソン鞘を露出させて結紮切離する¹⁾。しかし第2、第3の方法の欠点は、グリソン鞘根部の露出が困難な点である。この方法でアプローチしたグリソン鞘を結紮すると、他にも虚血部分が出現することをよく経験する。そこで、われわれは、第4の方法として他の方法の不利な点を考慮して

大阪医科大学外科学講座一般・消化器外科学教室 教授 *和歌山県立医科大学外科学第2講座 教授

Key words : 術中ナビゲーション/系統的切除/赤外線発光システム/術中造影超音波検査/術前立体構築ソフト

肝門部から目的のグリソン鞘に向けて直接アプローチしている。この方法で肝内グリソンを結紮すると、系統的肝切除は容易施行できる。われわれはこの方法を好んで系統的切除を行っているが、肝門部グリソン処理が可能なのは、葉切除、区域切除のほかS5, S6, (S7), S8 切除と考えられ、すべての垂区域切除が可能という訳ではなく、染色法を併用する場合もある。

われわれは、系統的切除の手助けとして、術前には血管走行の確認や切除肝重量の推定を含めて、MD-CT から立体画像化するためのソフト Virtual Place Advance® (AZE system) を使用してきた⁵⁾。さらに系統的切除の術中ナビゲーションとして、ICG (Diagnogreen Inj., Daiichi Sankyo, Tokyo, Japan) 試薬と LED 励起 ICG 蛍光 video navigation system (Photo Dynamic Eye2: PDE-2, Hamamatsu Photonics K.K. Hamamatsu, Japan) や近赤外線蛍光カラーカメラシステム; Hyper Eye Medical System (HEMS: Mizuo Medical Co., Ltd, Tokyo, Japan) の併用、および新しい超音波造影剤 Sonazoid® (GE Healthcare, Oslo, Norway) を術中に併用した安全で確実な系統的切除を解説する。

II. 系統的肝切除における術前・術中ナビゲーション

1. 術前準備

グリソンの走行は前述のように、術前に Virtual Place Advance® を用いて立体構築しておく。一例として、図1にS8領域HCCのMD-CT像(左上;動脈相, 左下;門脈相)を示す。P8に隣接して動脈相で濃染され、門脈相で抜けてくる2.5 cmのHCCが認められ、門脈枝に隣接することからRF処置を避け、S8垂区域切除の方針とした。MD-CT imageより肝門部門脈の分岐状況を確認する(図2)。前区域、後区域分岐後、前区域枝を約2 cm肝側に剝離するとP5とP8の分岐点が見られる。門脈枝はグリソン鞘に含まれるので、グリソンの分岐と同様と考えて差し支

えなく、このように術前シミュレーションする。

通常、立体構築と同時に推定切除量を算出し、多変量解析より割り出した安全切除評価式を用いて肝機能に応じた切除量の限界点を周知しておいた上で切除領域を定める⁵⁾⁻⁶⁾。このような血管支配に基づく系統的切除が望ましいと考えているが、肝予備能が低い場合は術後肝不全を危惧し部分切除となる。また、肝切除症例は手術施行の7~10日前に、開腹時に施行する肝転移の検索を兼ねて全例ICG試験を行っておく。

2. 術中操作

開腹後、まず肝門部処理を施行する。前述のS8切除例における肝門部処理を示す(図3)。ここではG8を肝門部から血流遮断する。次いでICG(0.5 mg/kg)を静脈投与し、前述のPDE-2によるLED(発光ダイオード)励起光を照射する。PDE-2で発光する原理は以下のように考えられている。肝全体に760 nmから780 nmの近赤外線光を照射すると、静注されたICGが励起され、800 nmから850 nmの波長の近赤外域蛍光を発生し、その蛍光は組織透過性が高いため、肝表面の境界を観察することが可能となる。しかしこのICG蛍光は、人の眼には見えない波長域であり、しかも微量なため、特殊な撮像装置であるPDE-2で描出される。このシステムは冠動脈bypass後のgraft血流評価や、乳癌、消化器癌手術におけるセンチネルリンパ節の同定などに広く臨床応用されている⁷⁾。血流のある部分はICGと近赤外域蛍光が反応して白く描出され、虚血部分との間に切除区域肝表面の切離線を描出することができる(図4)。われわれは22例の系統的切除について、肝門部グリソン処理法にPDE-2を使用しないと肝表面のDemarcation lineの描出が17例(77.3%)に留まったが、その使用によって全例に認められた(表1)。とくに肝硬変例や再手術例で肝表面に癒着がある症例に有用であった⁷⁾。

以上、肝表面の切離ラインはPDE-2の使用により十分に確認できるが、次に肝実質内の切除ライン同定が問題となる。これには血流遮断状態に

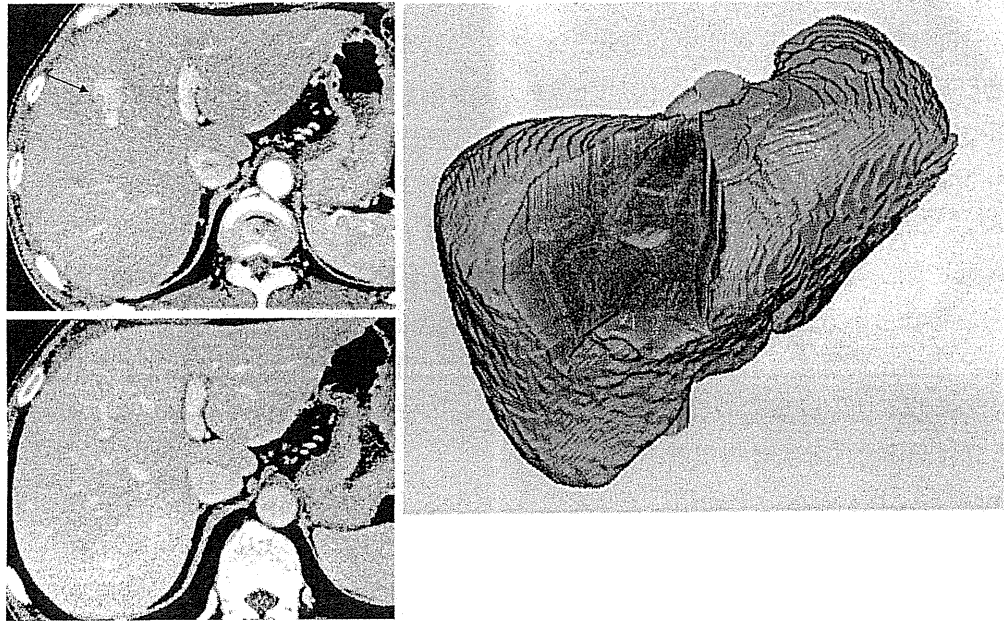


図1 MD-CTより作成したS8切除の術前シミュレーション

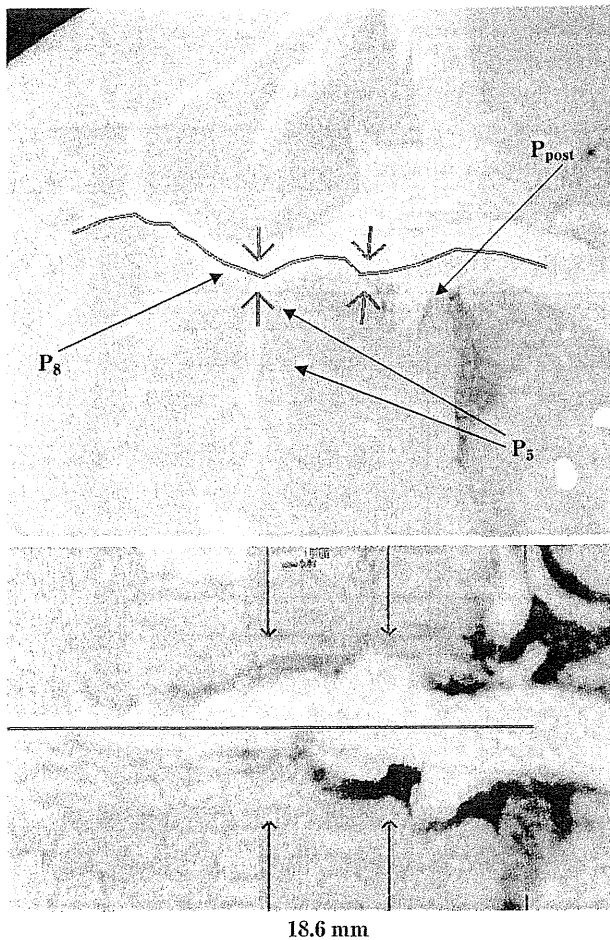


図2 肝門部門脈枝のCPR image

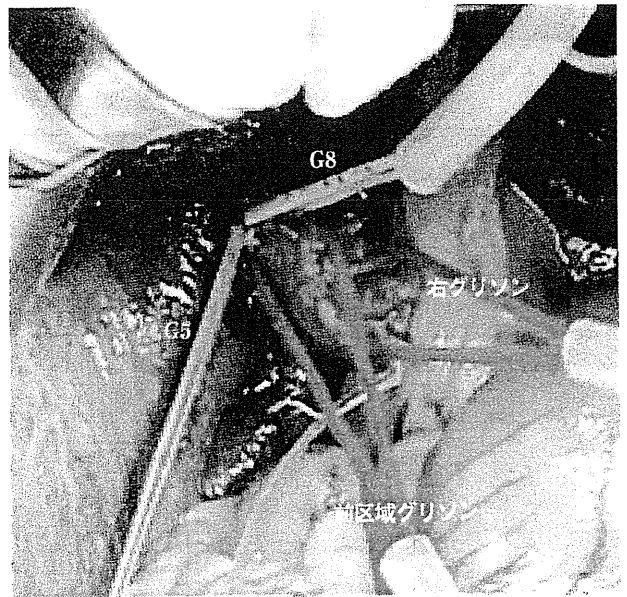


図3 S8 亜区域切除時の肝門部剥離

て新しい超音波造影剤である Sonazoid[®] を静注 (0.0075 ml/kg を 3 ml 生理食塩水に溶解) し造影されない部分を切除する。図5にS8切除例を示すが、矢印に肝実質内の高・低エコー境界部がS7, S4の境界部となる。従来の超音波造影剤である SonoVue[®] (Bracco Spa, Milan, Italy) と異なる

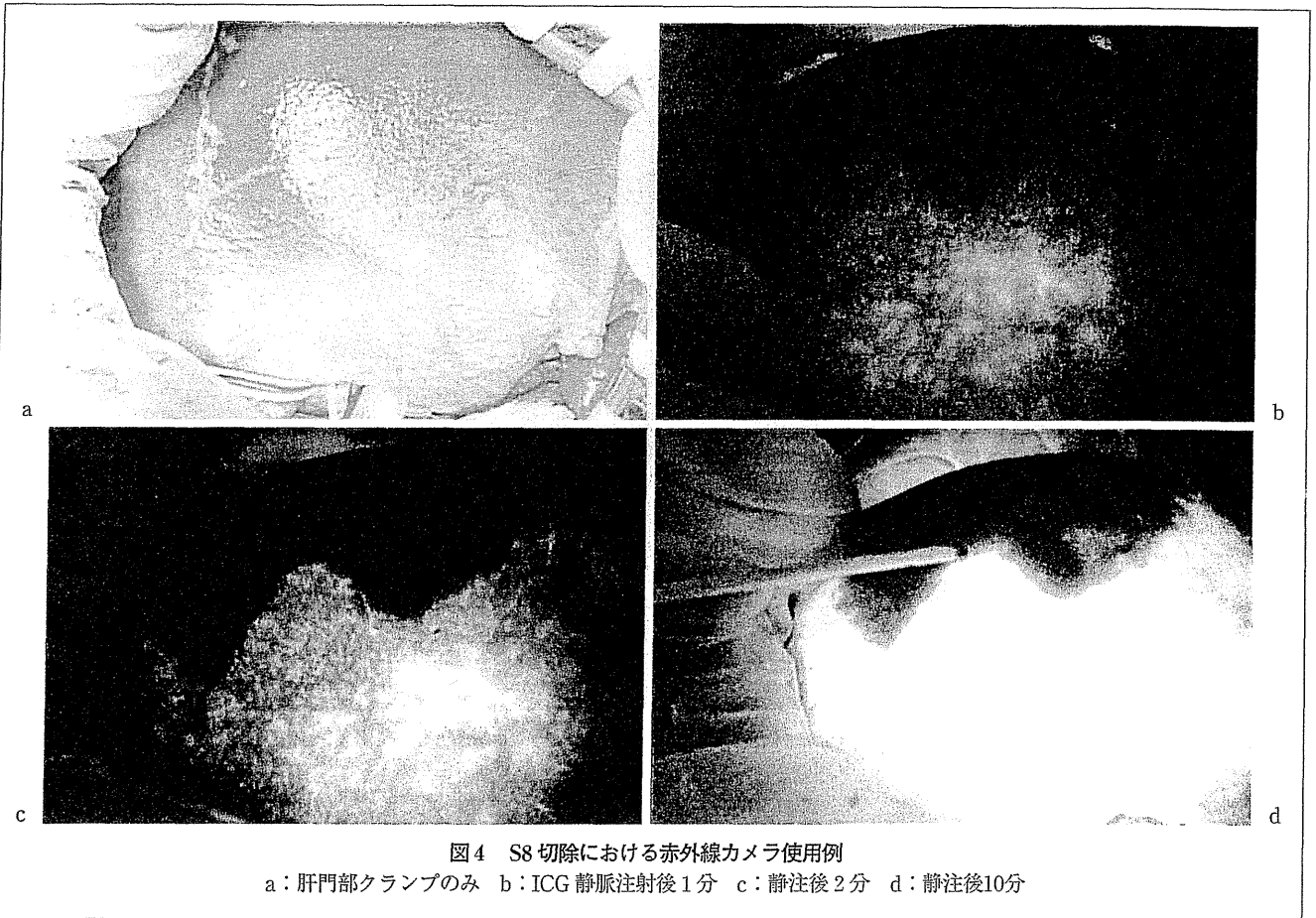


表1 系統的切除における赤外線カメラ使用例

肝切除	No.	虚血境界線が確認できた症例	
		肝門部グリソン鞘クランプのみ	赤外線カメラ付加
右葉切除(S5 S6 S7 S8)	4	4	4
左葉切除(S2 S3 S4)	4	3	4
後区域切除(S6 S7)	5	4	5
前区域切除(S5 S8)	3	2	3
S8 亜区域	4	2	4
S6 亜区域	2	2	2
Total	22	17	22*

*p=0.018

り、1回の静注により画像の造影効果は Kupffer image でほぼ肝切終了までの長時間得ることができるため、必要時、リアルタイムで確認し切除すれば良い。また、肝切離後は残肝に転移巣がないかを再度確認(転移巣は Kupffer image で低エ

コーに描出)できるため、非常に有用である⁸⁾。図6にS8 亜区域切除終了写真を示す。肝門部よりアプローチしたG8 切断端、右肝静脈、中肝静脈およびそれに流入するV5が認められる。さらにICGは静脈注射後30分程度で胆汁排泄し始める

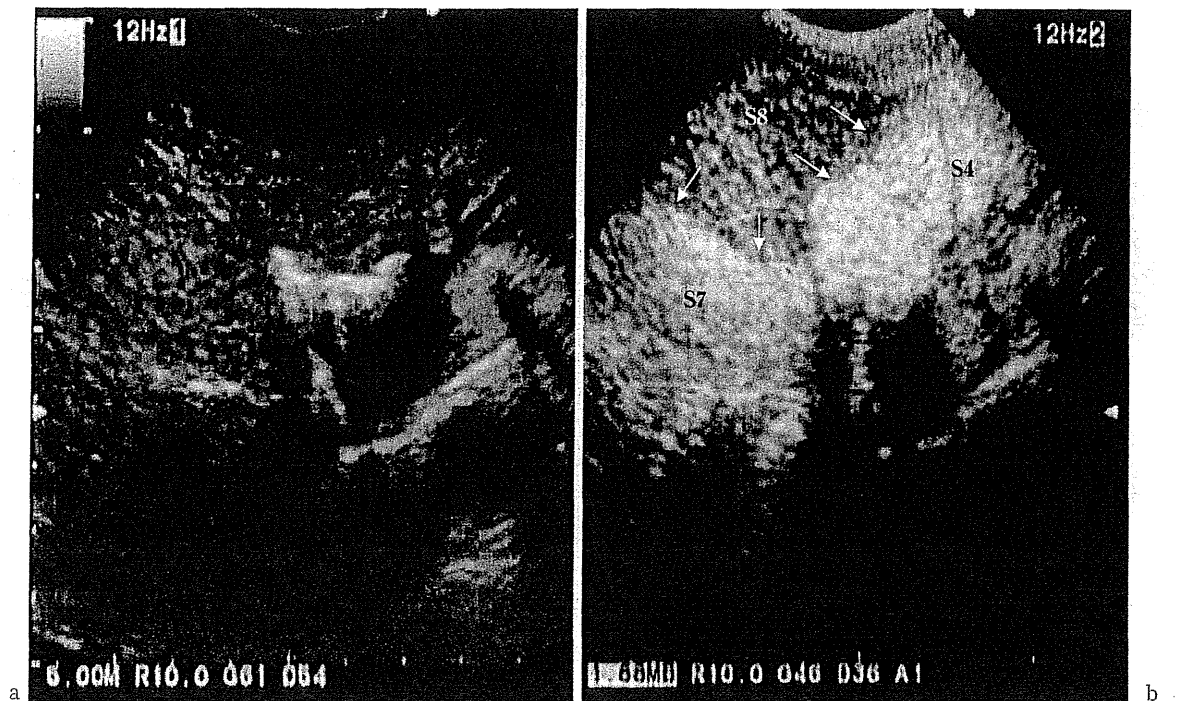


図5 S8切除における超音波造影剤(Sonazoid)使用による超音波画像
a: IO (intra operative)-US b: IO-Enhanced US

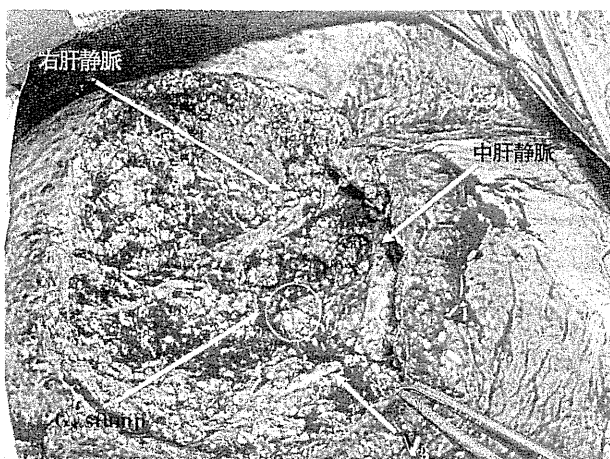


図6 S8 亜区域切除

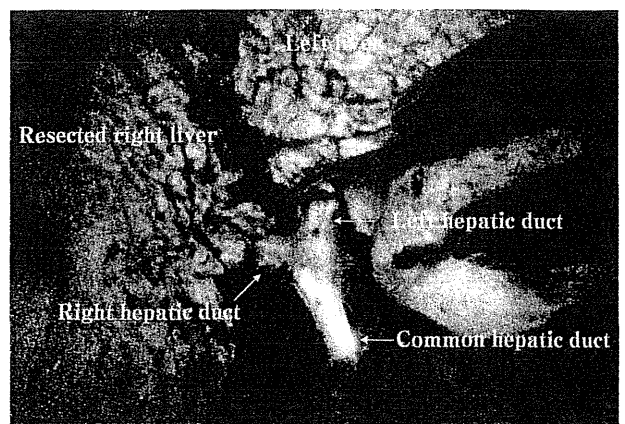


図7 PDE-2 観察による肝右葉切除時の胆道造影

ため、PDEにて胆管走行を確認することも可能で、胆管切離部位の決定にも有用である(図7)。

III. 系統的ナビゲーション切除システムの新しい展開

PDE-2は近赤外蛍光部のみの描出であるため、画像から患部の位置を特定するにはやや困難で、



図8 系統的前区域切除におけるカラー赤外線カメラ(HEMS)による観察(右下は肉眼View)

a: ICG 静脈注射後2分 b: ICG 静脈注射後5分

そのためモニター画像と肉眼との比較を余儀なくされるという欠点がある。さらに色調はモノクロで精細度は低く、微細な組織構造を見分けることができなかった。そこで、2010年6月に、近赤外蛍光部および可視光画像との同時合成描出システム、近赤外線蛍光カラーカメラシステム；Hyper Eye Medical System (HEMS：Mizuho Medical Co., Ltd, Tokyo, Japan)が開発され、さらにフルカラーで直接画像から患部の位置を特定することが容易となった。本システムでは、リアルタイムでスムーズなカラー動画観察ができるため、微細な組織構造を見分けることが必要となる微妙な肝臓外科手術において、とくに有用である。系統的前区域切除時に前区域の血流を遮断後HEMSによる観察を右下の肉眼Viewとともに示す(図8)。血流のある部分がICG静脈内投与後約1分で白く変色し始め、約5分で完全に白色

となる。この効果は肝切除終了時まで十分に持続するため、切離断面の血流確認のための術中の繰り返し撮像も可能なため非常に有用である。

結 語

HCCの手術療法では、系統的な切除は理論的には非解剖学的切除より優れているように推察されるが、常に系統的切除が可能な訳ではない。HCCには肝硬変の合併例が多く、その切除には、切除の範囲と肝機能保持との兼ね合いが重要となる。とくに本稿では、系統的切除を施行する際には、赤外線カメラシステム(PDE-2)と第2世代の超音波造影剤(Sonazoid[®])を用いた術中超音波検査の併用が有用であることを解説した。最近、カラーで描出される赤外線カメラシステム(HEMS)も開発され、肝門部処理による系統的切除法がより一層普及することを期待する。

文 献

- 1) Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, et al: Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 242: 252-259, 2005.
- 2) Wakai T, Shirai Y, Sakata J, et al: Anatomic resection independently improves long-term survival in patients with T1-T2 hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 14: 1356-1365, 2007.
- 3) Eguchi S, Kanematsu T, Arii S, et al: Liver Cancer Study Group of Japan. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery* 143:

- 469-475, 2008.
- 4) Tanaka K, Shimada H, Matsumoto C, et al: Anatomic versus limited nonanatomic resection for solitary hepatocellular carcinoma. *Surgery* 143 : 607-615, 2008.
 - 5) Uchiyama K, Mori K, Tabuse K, et al. Assessment of liver function for successful hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma with impaired hepatic function. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15 : 596-602, 2008.
 - 6) Ueno M, Uchiyama K, Ozawa S, et al: A new prediction model of postoperative complications after major hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Dig Surg* 26 : 392-339, 2009.
 - 7) Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S, et al. Combined Intraoperative Use of Contrast-Enhanced ultrasonography imaging using a Sonazoid and fluorescence navigation system with indocyanine green during an anatomical hepatectomy. *Langenbeck Arch Surg* 2011. (in press)
 - 8) Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S, et al: Combined use of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography and a fluorescence navigation system for identifying hepatic metastases. *World J Surg* 34 : 2953-2959, 2010.

<総 説>

IgG4 関連硬化性胆管炎

神澤 輝実¹⁾ 露口 利夫²⁾ 川崎 誠治³⁾ 田妻 進⁴⁾ 乾 和郎⁵⁾

要旨：自己免疫性膵炎の膵臓で認められる T リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の密な浸潤を伴う線維化の病理組織像は、膵外病変でも同様にみられ、さらに自己免疫性膵炎患者の全身諸臓器には IgG4 陽性形質細胞の密な浸潤が認められることより、自己免疫性膵炎は IgG4 が関連する全身性疾患の膵病変であり、高頻度に合併する硬化性胆管炎はその胆管病変 (IgG4 関連硬化性胆管炎) と考えられる。IgG4 関連硬化性胆管炎は、多くは自己免疫性膵炎に合併するが、胆管病変単独の例もみられる。IgG4 関連硬化性胆管炎は、好発年齢や合併病変、IgG4 の関与、ステロイドの反応性と予後などを考えると、原発性硬化性胆管炎 (PSC) とは明らかに異なった病態であり、両者は鑑別を要する。IgG4 関連硬化性胆管炎の診断にあたっては、内視鏡的な病理学的アプローチにより可能な限り胆管癌を否定することが非常に重要である。その後、直接胆道造影像、血中 IgG4 値、内視鏡的胆管生検所見、ステロイドの反応性などの組み合わせにより診断する。

索引用語： 自己免疫性膵炎 IgG4 関連硬化性胆管炎 IgG4 関連硬化性疾患 胆管癌
原発性硬化性胆管炎

はじめに

自己免疫性膵炎は本邦から世界に発信した特殊な膵炎である。自己免疫性膵炎に合併する種々の膵外病変の病理組織像は、膵臓と同様に、高度のリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の浸潤と線維化であることより、自己免疫性膵炎は IgG4 が関連した全身性疾患 (IgG4 関連硬化性疾患) の膵病変であると考えられている^{1)~4)}。自己免疫性膵炎に高率に合併する胆管の狭窄は、IgG4 関連硬化性疾患の胆管病変である IgG4 関連硬化性胆管炎と考えられる。IgG4 関連硬化性胆管炎は、多くは自己免疫性膵炎に合併するが、胆管病変単独の例もみられる²⁾⁵⁾。IgG4 関連硬化性胆管炎は、胆管癌や原発性硬化性胆管炎 (PSC) との鑑別が重要である。本稿では、IgG4 関連硬化性胆管炎について PSC との異同を中心に概説し、さらに H22.9.24 に広島で開催された (田妻

進会長) 第 46 回日本胆道学会総会のパネルディスカッションで取り上げられた IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準案についての討議事項について報告する。

I. 自己免疫性膵炎と IgG4 関連硬化性疾患

自己免疫性膵炎 (AIP) は、高齢の男性に好発する。閉塞性黄疸で発症することが多く、黄疸は動揺することがある。自己免疫性膵炎の診断は、“自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 (表 1)”⁶⁾ に従って、ERCP による膵管狭窄像と CT や US などによる膵腫大の画像所見を基本とし、血中 γ グロブリン、IgG、IgG4 値の上昇ないし自己抗体陽性の血液検査所見か、ないし膵における著しいリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の浸潤と線維化を示す病理組織学的所見 (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis : LPSP) の組み合わせにより診断する。限局性変化の例では膵癌との鑑別が困難であるが、後期相における造影効果、capsule-like low-density rim、狭細部上流の主膵管の拡張程度が軽度である点などが、画像上の膵臓癌との鑑別に有用である⁶⁾。血中 IgG4 値は自己免疫性膵炎の 77%⁷⁾-81%⁸⁾ で上昇するが、膵臓癌でも 4%⁷⁾-7%⁹⁾ に上昇を認めるので、この所見のみでは両者を鑑別する事はできない。自己免疫性膵炎は、

¹⁾ 東京都立駒込病院内科

²⁾ 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学

³⁾ 順天堂大学肝胆膵外科

⁴⁾ 広島大学病院総合内科・総合診療科

⁵⁾ 藤田保健衛生大学第二教育病院内科

表 1 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006¹⁾

1. 膵画像検査にて特徴的な主膵管狭細像と膵腫大を認める。
 2. 血液検査で高 γ グロブリン血症, 高 IgG 血症, 高 IgG4 血症, 自己抗体のいずれかを認める。
 3. 病理組織学的所見として膵にリンパ球, 形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める。
- 上記の 1 を含め 2 項目以上を満たす症例は, 自己免疫性膵炎と診断する。
但し, 膵癌・胆管癌などの悪性疾患を除外することが必要である。

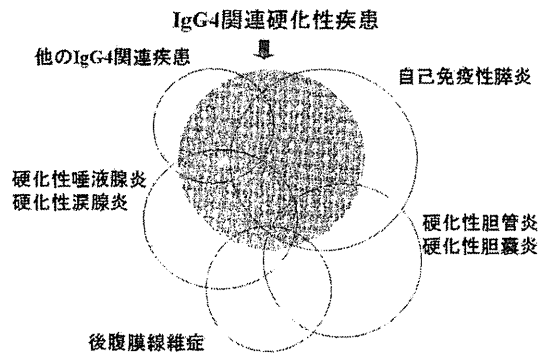


図 1 IgG4 関連硬化性疾患における, 自己免疫性膵炎, 硬化性胆管炎, 硬化性胆嚢炎, 硬化性唾液腺炎, 硬化性涙腺炎, 後腹膜線維症, 他の IgG4 関連疾患の位置づけ。

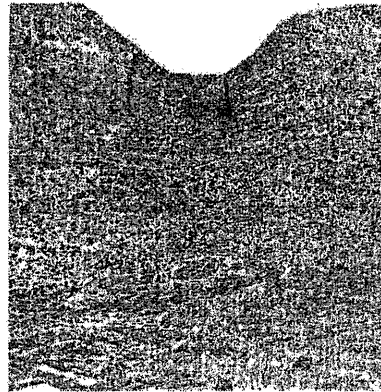


図 2 IgG4 関連硬化性胆管炎の病理組織像。胆管壁全層の線維化と細胞浸潤。

ステロイドが奏効するが, しばしば再燃する¹⁰⁾¹¹⁾。欧米では, IgG4 の関与が少なく好中球が膵管上皮に浸潤する自己免疫性膵炎の亜型 (idiopathic duct-centric pancreatitis: IDCP)¹²⁾が多くみられ, 自己免疫性膵炎を Type 1 (LPSP) と Type 2 (IDCP) に分けることが提唱されている¹³⁾。

自己免疫性膵炎の膵臓にみられるリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の密な浸潤と線維化と閉塞性静脈炎は, 他疾患ではほとんど認められず, 自己免疫性膵炎に合併する種々の膵外病変の病理組織像と同様であり, さらに自己免疫性膵炎患者の諸臓器に IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めた事から, 自己免疫性膵炎は IgG4 が関連した全身性疾患 (IgG4 関連硬化性疾患) の膵病変であると考えられている。IgG4 関連硬化性疾患は, 全身諸臓器に CD4 ないし CD8 陽性の T リンパ球と IgG4 陽性の形質細胞の密な浸潤を呈する全身疾患で, 線維化と閉塞性静脈炎を生じる膵, 胆管, 胆嚢, 唾液腺, 後腹膜などにおいて臨床徴候を呈する。自己免疫性膵炎は本疾患の膵病変であり, その膵外病変は本疾患の諸臓器の病巣である。高率にリンパ節腫大を伴う。高齢の男性に好発し, ステロイドが奏効する。腫瘤の形成と

リンパ節腫大により, 診療当初は悪性腫瘍が疑われることが多いが, ステロイド治療が有効なことより, 慎重な鑑別診断を行い無益な手術を避ける必要がある (図 1)¹⁾²⁾³⁾。

II. IgG4 関連硬化性胆管炎

1. 疾患概念

硬化性胆管炎は, 胆管に硬化性変化を起こす疾患の総称である。従来, 硬化性胆管炎は, 原因不明の PSC と, 胆管結石, 炎症, 腫瘍などに続発する二次性硬化性胆管炎に分類されてきたが¹⁴⁾¹⁵⁾, 近年自己免疫性膵炎の研究から IgG4 関連硬化性胆管炎という新しい疾患概念が明らかになり, 硬化性胆管炎の新たな分類カテゴリーとして加わった²⁾³⁾。IgG4 関連硬化性胆管炎は, IgG4 関連硬化性疾患の胆管病変であり, 多くは自己免疫性膵炎に合併するが, 膵病変が軽微な例や明らかでない例も存在する²⁾⁵⁾。自己免疫性膵炎では高率に IgG4 関連硬化性胆管炎を合併する。IgG4 関連硬化性胆管炎は, 胆管癌や PSC との鑑別が問題となる。発症機序や病態に関しては未だ完全には解明されていない。

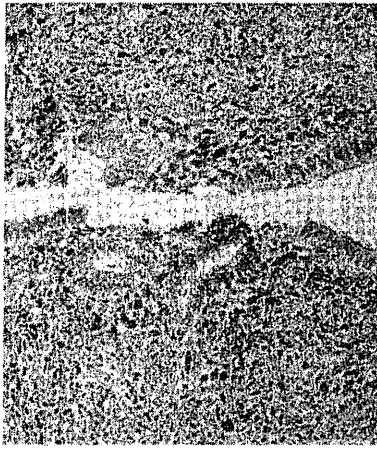


図3 IgG4 関連硬化性疾患の胆管壁に浸潤する IgG4 陽性形質細胞 (IgG4 免疫染色)



図4 PSC の数珠状変化を呈する胆管像¹⁴⁾.

2. 病理所見

組織学的に IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管壁は、リンパ球と IgG4 陽性の形質細胞の密な浸潤を伴う線維化により全層性に肥厚し、閉塞性静脈炎を認める(図 2, 3)。この変化は胆管狭窄部だけでなく胆管壁広範囲に認められる。肝内のグリソン鞘は浮腫性の線維化と細胞浸潤で拡大し、IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認める。PSC では、線維化を伴う慢性非特異的炎症性変化による胆管壁肥厚を認め、肝内小型胆管では同心円状のタマネギ状線維化が特徴的であるが、IgG4 陽性形質細胞の浸潤はほとんどみられない¹⁶⁾¹⁷⁾。

3. 臨床所見

IgG4 関連硬化性胆管炎も PSC もともに男性に多く認められるが、IgG4 関連硬化性胆管炎のほうが男性の比率が高い。発症年齢は、IgG4 関連硬化性胆管炎は 60 歳以上の高齢者に多いが、PSC は 20-30 歳代に多く認められる。本邦における PSC の発症年齢は二峯性で、欧米と異なって高齢発症の PSC がかなり認められるが、これらの多くは自己免疫性膵炎に合併した硬化性胆管炎の可能性¹⁸⁾¹⁹⁾がある。

IgG4 関連硬化性胆管炎の 75%²⁰⁾-77%²¹⁾が閉塞性黄疸を主症状するが、PSC では明らかな症状無しに血液検査で肝機能障害を発見されて病院を紹介されるケースも少なくない。IgG4 関連硬化性胆管炎では、血中 IgG4 値の上昇を高率に認める。自験の PSC 症例では、血中 IgG4 値の上昇は認められなかったが²⁾、血中 IgG4 値の上昇が PSC 患者でも報告されている²²⁾。

IgG4 硬化性胆管炎には、自己免疫性膵炎をはじめとす

る他の IgG4 関連硬化性疾患の合併をしばしば認めるが、炎症性腸疾患の合併は稀である。PSC では、硬化性疾患の合併は特にみられないが、炎症性腸疾患を 41%²⁰⁾-63%²¹⁾に、胆管癌を 7%²⁰⁾-13%²¹⁾に合併する。

4. 画像所見

PSC の胆管像は肝内外胆管の多発性の狭窄と拡張が特徴であり、全周性の輪状狭窄 (annular stricture)、数珠状変化 (beaded appearance)、短い狭窄 (band-like stricture)、憩室様突出 (diverticulum-like outpouching)、肝外胆管の毛羽立ち像 (shaggy appearance)、肝内胆管の減少 (pruned-tree appearance) などが認められる¹⁶⁾²³⁾²⁴⁾(図 4)。病変の罹患部位は、欧米では 87% が肝内外胆管、11% が肝内胆管のみで、2% が肝外胆管のみであるが²⁵⁾、本邦では 69%、17%、14% と肝外型が多く、さらに 40 歳未満の症例では肝内外胆管の病変が 89% をしめるのに対し、40 歳以上の症例では肝外胆管のみの病変が 22% にみられた²⁶⁾。

自己免疫性膵炎で高頻度に認める胆管狭窄の多くは下部胆管である(図 5)。上部胆管や肝内胆管が狭窄する例では、PSC と類似した胆管像を呈する(図 6)¹⁹⁾。中沢らは、IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管像の特徴として、3mm 以上の長い狭窄 (long segmental stricture)、10mm 以上の長い狭窄とその末梢胆管の拡張 (long stricture with prestenotic dilatation) と下部胆管の狭窄の 3 点を挙げ、PSC との鑑別に有用であると報告している(図 7)¹⁷⁾²³⁾。これらの狭窄は自己免疫性膵炎と同時に認められることが多いが、自己免疫性膵炎の経過中に発症することもある。超音波内視鏡や管腔内超音波 (IDUS)

による観察では、胆管壁は全周性に肥厚し、それは狭窄部のみでなく、正常にみえる胆管像の部位にも進展して認められる¹⁶⁾。

5. 治療と予後

IgG4 関連硬化性胆管炎はPSCと異なり、ステロイド治療が奏功する。黄疸例では通常減黄術施行後ステロイド療法が行われ、その後減黄術が不要となる。IgG4 関連硬化性胆管炎は再燃する例も少なくなく、維持療法が必要なことが多い。

IgG4 関連硬化性胆管炎の長期予後はまだ不明であるが、進行性の経過を取るPSCに比べて、今のところ多くの症例は予後良好である¹¹⁾¹⁶⁾。

この様に、IgG4 関連硬化性胆管炎とPSCは、好発年齢や合併病変、IgG4の関与、ステロイドの反応性と予後などを考えると、明らかに異なった病態である(表2)。

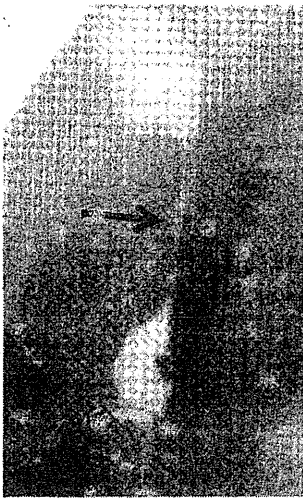


図5 IgG4関連硬化性胆管炎の下部胆管狭窄像(矢印)。

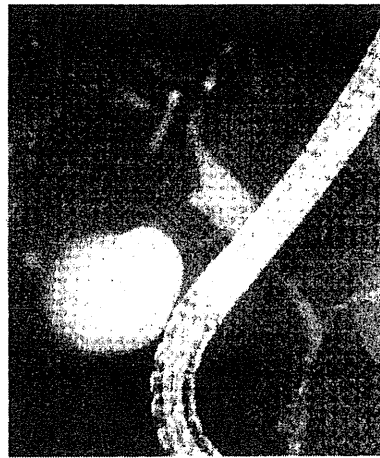


図6 IgG4関連硬化性胆管炎の肝門部から肝内胆管狭窄像¹⁹⁾。

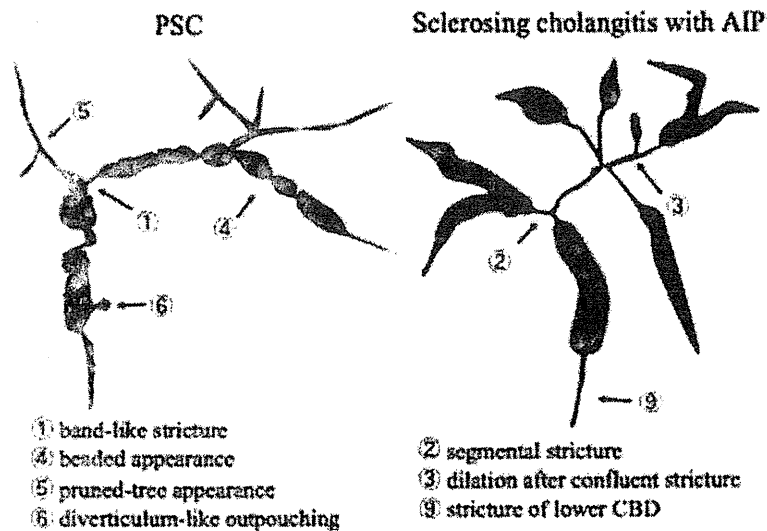


図7 PSCとIgG4関連硬化性胆管炎との胆管像の比較²³⁾。

表 2 IgG4 関連硬化性胆管炎と PSC との違い

	IgG4 関連硬化性胆管炎	PSC
発症年齢	高齢	若年と高齢
性別	男>>女	男>女
主な診断契機	黄疸	肝機能障害
血中 IgG4 値上昇	高頻度	ほとんどなし
胆管壁 IgG4 陽性細胞の浸潤	高頻度	ほとんどなし
合併病変 他の IgG4 関連硬化性疾患 炎症性腸疾患 胆管癌	しばしば ほとんどなし ほとんどなし	ほとんどなし 時々 時々
胆管狭窄像	下部胆管 long segmental stricture long stricture without prestenotic dilatation	肝内胆管 annular stricture beaded appearance band-like stricture shaggy appearance pruned-tree appearance diverticulum-like outpouching
膵管像	膵管狭細像	正常
ステロイド反応性	良好	不良
予後	概ね良好	進行性

表 3 IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 (案)

(疾患概念)
IgG4 関連硬化性胆管炎は、IgG4 が関連する全身性疾患である IgG4 関連疾患の胆管病変である。IgG4 関連硬化性胆管炎は、従来認知されてきた原発性硬化性胆管炎 (PSC) と二次性硬化性胆管炎の二つの硬化性胆管炎とは異なる新しい病態である。多くの症例は自己免疫性膵炎を合併するが、本疾患単独の例もある。高齢の男性に多く、閉塞性黄疸で発症することが多い。本疾患は、ステロイドが奏効することより、胆管癌との鑑別が特に重要である。
(診断基準)
I. 直接胆道造影検査で特徴的な狭窄像を肝内、上中部、下部胆管の 1 か所以上に認める。 1. 自己免疫性膵炎合併例 ステロイド反応性 (生化学的検査、画像所見) により確診 2. 自己免疫性膵炎非合併例：内視鏡的に病理組織学的アプローチを行い、胆管癌を可能な限り否定する。 ①血中 IgG4 値の上昇 ②胆管生検にて、IgG4 陽性形質細胞浸潤が ≥ 10 個/高拡大視野 ③ステロイド反応性 ①～③の組み合わせにより診断する。
II. 切除、剖検などによる病理組織学的検索で、IgG4 関連硬化性胆管炎の所見を認める。
*CT, US, IDUS, MRI などにより胆管狭窄のない部分に及ぶ広範囲の胆管壁の肥厚を認めた場合、本疾患の可能性が高い。 *若年発症、炎症性腸疾患合併例は、PSC の可能性が高い。

III. IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準案

第 46 回日本胆道学会総会 (H22.9.24) のパネルディスカッションで取り上げられた IgG4 関連硬化性胆管炎

の診断基準案について以下のごとく討議が行われた。尚、討論の基本となる診断基準案は、今までの報告等²⁷⁾²⁸⁾を参考に司会の二名が作成した。(司会：神澤輝実、露口利夫、特別発言：川崎誠治、パネリスト：中沢貴宏、

松崎晋平, 窪田賢輔, 井上基樹, 石川卓哉, 東郷聖子, 浜野英明, 原田憲一, 菅野 敦, 長浜正亜, 吉田 仁)

1. 下部胆管狭窄も IgG4 関連硬化性胆管炎に組み入れるか?

肝門部や肝内胆管狭窄は自己免疫性膵炎の膵外病変と通常捉えられるが, 膵内の下部胆管狭窄を膵外病変とするかには議論がある。下部胆管狭窄を有する AIP ではほとんどが膵頭部に病変があり, 胆管への膵炎の波及や膵腫大による圧排が胆管狭窄の原因の一つに考えられる。しかし IDUS や切除標本の病理組織学的検索では, 下部の胆管壁に明らかに炎症性変化を認め, その変化が胆管狭窄のない上流の胆管壁まで続くことなどから, 下部胆管狭窄も IgG4 関連硬化性胆管炎とする意見が多くみられた。

2. 切除ないし剖検標本における診断

切除ないし剖検標本における病理組織学的検索により, IgG4 関連硬化性胆管炎と単独で診断できる。

3. 胆管狭窄像について

IgG4 関連硬化性胆管炎の直接胆管造影像は, 特徴的で PSC との鑑別に有用である。しかし, 肝門部胆管癌との鑑別に関しては, 新たなシェーマを作る必要がある。IgG4 関連硬化性胆管炎では, 広範囲な胆管壁肥厚も特徴であるが, この所見は胆管狭窄に附随して起こることが多く, またその頻度は半数程度である。IgG4 関連硬化性胆管炎では, 胆管狭窄による閉塞性黄疸や血中の肝胆道系酵素の異常より発見される例がほとんどであることより, IgG4 関連硬化性胆管炎では特徴的な胆管狭窄像の存在を必須条件とした。

4. 自己免疫性膵炎を合併しない IgG4 関連硬化性胆管炎

自己免疫性膵炎を合併しない IgG4 関連硬化性胆管炎は, 全体の 10% 以下と稀であるが, これらの例こそ肝門部胆管癌との鑑別が難しく, より慎重に鑑別診断を行う必要がある。これらの例でも, 血中 IgG4 値は上昇する。

5. 内視鏡的胆管生検の役割

内視鏡的胆管生検による胆管癌の診断率は 50% 程度であり, また多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤 (≥10/高視野) を IgG4 関連硬化性胆管炎の生検で認める頻度は 20% 程度にすぎない。一方, 胆管癌の切除標本の検索で, 約 30% の例で, 癌の周囲に多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めたとの報告がなされた。内視鏡的胆管生検で, 癌陰性で多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めた場合, IgG4 関連硬化性胆管炎を示唆する所見

ではあるが, この所見のみでは確定診断には至らず, またその陽性率は低いことが分かった。

6. IgG4 関連硬化性胆管炎

IgG4 関連硬化性胆管炎の約 30% で, 胆嚢壁肥厚を認め, 病理組織学的には IgG4 関連硬化性胆管炎の所見であった。胆嚢壁肥厚を IgG4 関連硬化性胆管炎を示唆する所見の一つに取り上げたらどうかとの意見が出た。また, 十二指腸主乳頭の生検組織の IgG4 染色も, IgG4 関連硬化性胆管炎の補助診断になる可能性が報告された。

7. 肝生検の役割

肝門部の IgG4 関連硬化性胆管炎ではしばしば肝内の門脈域に多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めるので, 肝生検は PSC との鑑別に有用な手技である可能性がある。

8. ステロイドの反応性

IgG4 関連硬化性胆管炎もステロイドが奏効する。ステロイド投与前には, 内視鏡的な病理学的アプローチにて, 出来る限り胆管癌を否定する必要がある。しかし内視鏡的な両者の鑑別診断には限界があり, 確定診断は切除による病理組織学的検索しかないのが現状である。無用な手術を避けるためにも, ステロイドの反応性によって診断を確定させる位置づけも検討されるべきである。

9. 胆管癌, PSC との鑑別

IgG4 関連硬化性胆管炎と PSC との鑑別は胆管像などにより比較的容易であるが, 肝門部胆管癌との鑑別が非常に重要である。診断基準の最初に, 胆管癌を否定することが大事である旨を強調すべきである。

10. IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準案

IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準案について討論し, 最終的結論は得られなかったが, 表 3 の診断基準案にまで行き着いた。今後, 診断方法についてさらなる検討が必要である。

おわりに

IgG4 関連硬化性胆管炎は, IgG4 関連硬化性疾患の胆管病変であり, 多くは自己免疫性膵炎に合併するが, 膵病変が軽微な例や明らかでない例も存在する。IgG4 関連硬化性胆管炎の診断においては, 胆管癌や PSC との鑑別が問題となる。

文 献

- 1) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new

- clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38: 982—984
- 2) Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 613—625
 - 3) Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, et al. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 401—409
 - 4) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626—631
 - 5) Hamano H, Kawa S, Uehara T, et al. Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 152—157
 - 6) Kamisawa T, Imai M, Chen PY, et al. Strategy for differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Pancreas* 2008; 37: e62—e67
 - 7) Tabata T, Kamisawa T, Takuma K, et al. Serum IgG4 concentrations and IgG4-related sclerosing disease. *Clin Chim Acta* 2009; 408: 25—28
 - 8) Chari ST, Takahashi N, Levy MJ, et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 10: 1097—1103
 - 9) Raina A, Krasinskas AM, Greer JB, et al. Serum immunoglobulin G fraction 4 levels in pancreatic cancer. Elevations not associated with autoimmune pancreatitis. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 48—53
 - 10) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58: 1504—1507
 - 11) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis. III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 2010; 45: 471—477
 - 12) Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1119—1127
 - 13) Kamisawa T, Notohara K, Shimosegawa T. Two clinicopathological subtypes of autoimmune pancreatitis: LPSP and IDCP. *Gastroenterology* 2010; 139: 22—25
 - 14) LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J, et al. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1984; 310: 899—903
 - 15) 東 克謙, 埜村智之, 中尾春壽, ほか. PSC の臨床病態. *臨床消化器内科* 1998; 13: 203—212
 - 16) Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, et al. Sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis differs from primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2357—2360
 - 17) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章, ほか. 自己免疫性膵炎にともなう硬化性胆管炎の特徴. *日消誌* 2008; 105: 502—510
 - 18) Takikawa H, Takamori Y, Tanaka A, et al. Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan. Presence of a group without pancreatic involvement in older patients. *Hepatology Research* 2004; 29: 153—159
 - 19) Kamisawa T, Egawa N, Tsuruta K, et al. Primary sclerosing cholangitis might be overestimated in Japan. *J Gastroenterol* 2005; 40: 318—319
 - 20) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 20—25
 - 21) Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, et al. Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2007; 42: 550—559
 - 22) Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 691—692
 - 23) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 937—944
 - 24) 露口利夫, 齋藤雅彦, 森下 一, ほか. 原発性硬化性胆管炎の診断. *胆と膵* 1996; 17: 823—827
 - 25) Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 924—933
 - 26) Takikawa H, Manabe T. Primary sclerosing cholangitis in Japan—analysis of 192 cases. *J Gastroenterol* 1997; 32: 134—137
 - 27) Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706—715
 - 28) 西森 功, 伊藤鉄英, 大原弘隆, ほか. 自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の病態の解明. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成 19 年度総括・分担研究報告書. 2008; 179—189

IgG4-related sclerosing cholangitis

Terumi Kamisawa¹⁾, Toshio Tsuyuguchi²⁾, Seiji Kawasaki³⁾,
Susumu Tazuma⁴⁾, Kazuo Inui⁵⁾

Autoimmune pancreatitis (AIP) and its various extrapancreatic lesions are currently considered to represent manifestations of organs involved IgG4-related systemic sclerosing disease. Although most cases of IgG4-related sclerosing cholangitis are associated with AIP, there are some cases with no apparent pancreatic lesions compatible with AIP. Considering the age of onset, associated diseases, cholangiography, serum IgG4 levels, and steroid responsiveness, IgG4-related sclerosing cholangitis differs from primary sclerosing cholangitis. To diagnose IgG4-related sclerosing disease, it is most important to differentiate from bile duct cancer. IgG4-related sclerosing cholangitis should be diagnosed on the basis of combinations of cholangiography, serum IgG4 levels, endoscopic biopsy from the bile duct, and steroid responsiveness.

JJBA 2011; 25: 86—93

¹⁾ Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital (Tokyo)

²⁾ Department of Medicine and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine Chiba University (Chiba)

³⁾ Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, Juntendo University (Tokyo)

⁴⁾ Department of General Internal Medicine, Hiroshima University Graduate School of Medical Science Programs of Applied Medicine Clinical Pharmacotherapy (Hiroshima)

⁵⁾ Department of Internal Medicine, Second Teaching Hospital, Fujita Health University (Nagoya)

Key Words: autoimmune pancreatitis, IgG4-related sclerosing cholangitis, IgG4-related sclerosing disease, bile duct cancer, primary sclerosing cholangitis

硬化性胆管炎診断基準作成の試み

田 妻 進*

索引用語：原発性硬化性胆管炎, IgG4関連硬化性胆管炎, ERCP, MRCP

1 はじめに

肝内・肝外胆管の硬化性病変は画像診断の進歩とともに診断機会が増加している。硬化性胆管病変には炎症性変化と腫瘍性変化があり、病因・病態を精査して適切に診療する必要がある¹⁾。原因不明の進行性病変として原発性硬化性胆管炎が報告されて以降、その診療のあり方が議論されてきたが、近年IgG4関連疾患に随伴する硬化性胆管病変と従来の原発性硬化性胆管炎ならびに二次性硬化性胆管炎の異同を考慮する鑑別診断が必要となりつつある。

本稿では、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)による難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究(坪内班)における『硬化性胆管炎・診断基準WG』で進められている硬化性胆管炎診断基準作成の試みを紹介する²⁾。

2 硬化性胆管炎の分類

上位WGでは、硬化性胆管炎をその疾

患概念や臨床像から原発性硬化性胆管炎 (Primary sclerosing cholangitis, PSC), IgG4 関連硬化性胆管炎, 二次性硬化性胆管炎に分類した。PSCは原因不明の肝内・肝外胆管に線維性狭窄を生じる進行性慢性炎症疾患であり、他疾患に基づく二次性(続発性)胆管炎や全身性疾患の局所変化(自己免疫性膵炎を含むIgG4関連疾患などの胆管病変)は除外される。ステロイドには不応性の非可逆的変化で免疫抑制剤も奏効しない³⁾。一方、IgG4関連硬化性胆管炎は自己免疫性膵炎を含むIgG4関連疾患に伴う胆管病変であり、ステロイド反応性の可逆性病変である^{4,5)}。また、他疾患に基づく続発性変化として硬化性胆管変化を呈するものを二次性硬化性胆管炎として取り扱い、①感染症(AIDSその他の慢性胆道感染症)、②胆管悪性腫瘍(PSC診断後および早期癌は例外)に伴う胆管硬化性変化、③胆道の手術や外傷、④総胆管結石ならびにその再発・併発慢性炎症、④先天性胆道異常、⑤腐食性硬化性胆管炎、⑥胆管の虚血性狭窄、⑦動注化学療法(抗がん剤)による胆管障害や狭

Susumu TAZUMA : Diagnostic Criteria proposed for Sclerosing cholangitis

*広島大学病院総合内科・総合診療科 [〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3]

表1 PSC診断基準(2003年) (参考文献8)

1. 胆道造影による典型的な胆管の異常所見
2. 臨床像, 血液生化学所見がPSCに矛盾しない
IBDの既往, 胆汁うっ滞による症状
ALPの正常上限2~3倍以上の増加が6カ月以上持続
3. 除外項目
AIDSに伴う胆道病変
胆道の腫瘍性病変(PSCの診断が先行する場合は除く)
胆道の手術, 外傷
胆道結石
胆道の先天性異常
腐食性硬化性胆管炎
虚血に伴う狭窄性変化
floxuridine (5-FU)の動脈内投与に伴う胆道狭窄

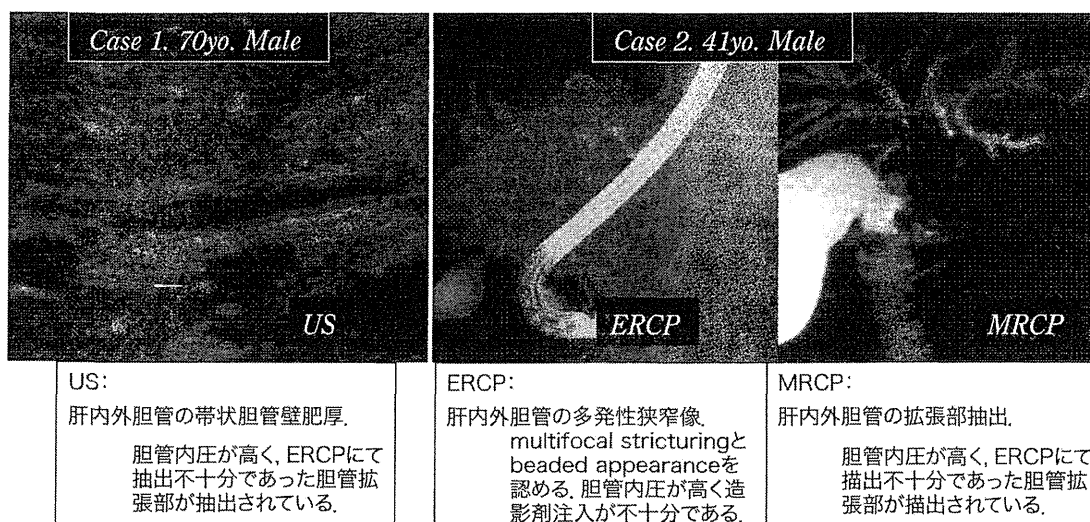


図1 PSCの胆管像(US, ERCP, MRCP) (参考文献1より引用)

窄に伴うものが含まれる³⁾。ただ, PSCでもIgG4高値を示すものもあり⁶⁾, 現状では上記の明確な鑑別は困難である。

3

PSCとIgG4硬化性胆管炎の診断基準の試み

1. PSCの診断基準と改定案

PSCは原因不明であるが, 炎症性腸疾患(IBD)の合併が多いことから類似の病因が示

唆されている。2003年のわが国の集計では⁷⁾, その頻度は男性にやや多く, 発症年齢は20歳と60歳代の2峰性である。肝内肝外胆管両方の罹患例が多く, 潰瘍性大腸炎の合併を37%に認めている。臨床症状は黄疸, 掻痒感が主体であり, 血液生化学検査では主にALP, ALT, ビリルビン高値を認める。また好酸球増多, 抗核抗体陽性も認められるが, ERCPやMRCPによる特徴的な胆管像(数珠

表2 PSC診断基準・改定案

1. 胆道造影による典型的な胆管の異常所見
2. 臨床像, 血液生化学所見がPSCに矛盾しない(*1) IBDの既往, 胆汁うっ滞による症状 ALPの正常上限2～3倍以上の増加が6カ月以上持続
3. 除外項目
AIDSに伴う胆道病変
胆道の腫瘍性病変(PSCの診断が先行する場合は除く)(*2)
胆道の手術, 外傷
胆道結石
胆道の先天性異常
腐食性硬化性胆管炎
虚血に伴う狭窄性変化
floxuridine (5-FU)の動脈内投与に伴う胆道狭窄
自己免疫性膵炎(AIP)(*3)

*1. 必須ではない, *2. PSC診断時に認められる早期の胆管癌は除外しない, *3. AIPは除外する

注意点: ①胆管病変が局所狭窄のみの場合, 6カ月以上の進行性臨床経過から確定する, ②若年者では自己免疫性肝炎(AIH)とのオーバーラップを認めることがあり, 肝生検像や自己抗体から判断する.

状変化など)が診断上重要である。併存疾患として潰瘍性大腸炎と非典型腸炎の頻度が高い。現在, PSCの診断には表1に示すLindorらの提示した診断基準⁹⁾が広く用いられている。すなわち典型的な胆管画像診断が機軸であることは広くコンセンサスが得られているところである(図1)。一方, 欧米ではIBDの合併が重要な要素となっているが, わが国では, ①IBDの合併が比較的小さいこと, ②健診の普及に伴う画像診断による拾い上げ診断が少なくないことから実情に即した診断基準が考慮されるべきであろう。PSCは胆管癌合併リスクが高いこともよく知られており⁹⁾, PSCに診断時に早期胆管癌が認められることがあっても, これを除外するべきではない。また, 自己免疫性膵炎(AIP)に伴う硬化性胆管病変は除外することを銘記すべきであろう。表2に改定案を示す。注意点として, ①胆管病変が局所狭窄のみの場合は6カ月以上

の進行性の臨床経過からPSCの診断を確定すること, ②若年者では自己免疫性肝炎とのオーバーラップを認めることがあり生検肝組織像や自己抗体から判断することをあげておく。

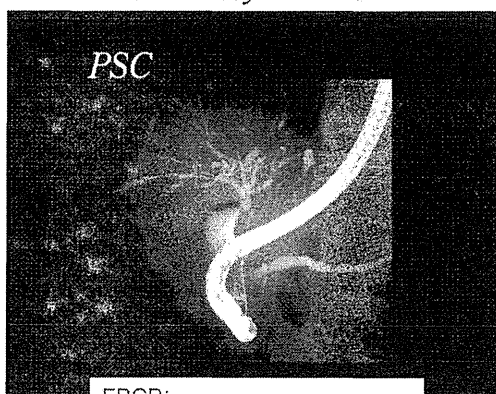
2. IgG4関連硬化性胆管炎とその診断基準案

自己免疫性膵炎を含むIgG4関連疾患などの特徴的な全身性疾患に伴う硬化性胆管病変はステロイド治療に反応することが多い。2007年に厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)による難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究(大西班)と難治性膵疾患調査研究(大槻班)の合同ワーキング調査により、『原因不明の硬化性胆管炎の分類と治療の指針』が報告された¹⁰⁾。その要旨は, 自己免疫性膵炎(AIP)に合併する硬化性胆管炎(Type2)は古典的PSC (Type1)に比較して高齢・男性に好発し顕性黄疸の出現率が高いことと, IgG4値135 mg/dl以上をカットオフ値

表3 IgG4関連硬化性胆管炎診断基準(案)

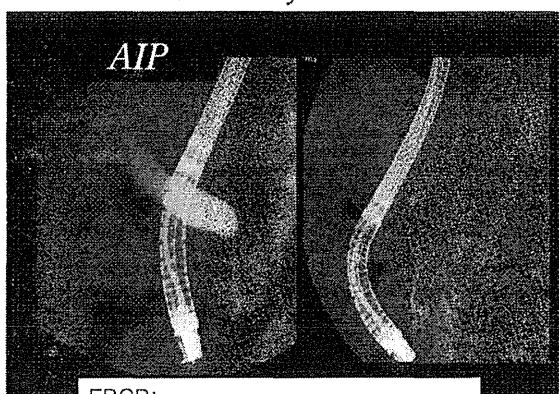
1. 胆道造影による典型的な胆管の異常所見
 2. 血清IgG4 > 135 mg/dl
 3. 合併疾患
 - ①自己免疫性膵炎
 - ②左右対称性の涙腺・唾液腺炎
 - ③後腹膜線維症
 4. ステロイド反応性(体重kg×0.5 mg, 2週間で評価)
 5. 胆管病理像
(診断可能な検体採取や手術標本における特徴的所見)
 - ・ 著明なリンパ球浸潤, 形質細胞浸潤, 線維化
 - ・ IgG4陽性形質細胞浸潤
 - ・ 閉塞性静脈炎など
- 確定 ①1および2～4のいずれか, ②5のみ
 → 疑診 ①1のみ, ②2～4の2項目以上(臨床像が矛盾しない)

Case 5. 63yo. Female



ERCP:
 1. 肝内外胆管の多発性狭窄.
 2. 主膵管のびまん性拡張.

Case 6. 31yo. Male



ERCP:
 1. 膵内胆管の限局性狭窄.
 2. 膵頭部主膵管の狭細化と尾部の拡張.

図2 PSCと自己免疫性膵炎の胆管像(ERCP) (参考文献1から引用)

とすると診断精度が高まること, ステロイド剤に対する反応性が良好であること, UDCAやベザフィブレートの有効性が低いこと, 内視鏡的胆管拡張術は有用性が低いことが特徴的であったとしている. 本疾患はAIPに高率に合併するが, 涙腺・唾液腺炎, 後腹膜線維症を併存することもあり, AIPを含むIgG4関連疾患などの免疫異常に基づく自己免疫疾患が関わりと推定される. 臨床像としては閉

塞性黄疸を示すことが多く, 上腹部痛, 搔痒感なども認める. 血液検査所見では血清総ビリルビン, IgGおよびIgG4が上昇することが多いのが特徴である. 画像では下部(膵内)胆管の病変を認める頻度が高い. 病理組織所見では胆管におけるIgG4陽性形質細胞浸潤が特徴的な所見である. ステロイド治療が奏効して予後は比較的良好である. 自己免疫性膵炎を合併する場合, 高頻度に糖尿病を併発